

· 专题 · 膀胱输尿管反流的诊治 ·

原发性膀胱输尿管反流患儿肾瘢痕发生风险因素及预防的研究进展



全文二维码

时胜坤 杨屹

中国医科大学附属盛京医院小儿外科, 沈阳 110004

通信作者: 杨屹, Email: yangy2@sj-hospital.org

【摘要】 膀胱输尿管反流 (vesicoureteral reflux, VUR) 是小儿常见的泌尿系统异常, 受到国内外学者的广泛关注, 特别是 VUR 导致的不可逆性肾瘢痕, 国内外对其危险因素以及预防措施的研究颇多, 尤其是 2007 年膀胱输尿管反流随机化干预 (randomized intervention for children with vesicoureteral reflux, RIVUR) 试验结束后, 相关试验与统计研究的结果相继发表, 在评估预防性口服抗生素对于初次泌尿道感染 (urinary tract infection, UTI) 后诊断 VUR 儿童的治疗有效性, 以及 VUR 患儿肾瘢痕形成的危险因素等方面, 提出了新的观点与思考。本文就 VUR 导致肾瘢痕发生的危险因素, 以及预防性口服抗生素治疗的研究进展进行综述。

【关键词】 膀胱输尿管反流; 肾瘢痕; 危险因素; 抗生素预防

基金项目: 辽宁省教育厅基本科研项目 (LJKMZ20221180); 辽宁省重点研发计划联合计划项目 (2020JH 2/10300145)

DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202305011-007

Research advances on risk factors and preventions of renal scar associated with primary vesicoureteral reflux

Shi Shengkun, Yang Yi

Department of Pediatric Surgery, Affiliated Shengjing Hospital, China Medical University, Shenyang 110004, China

Corresponding author: Yang Yi, Email: yangy2@sj-hospital.org

【Abstract】 As a common urinary system anomaly in children, vesicoureteral reflux (VUR) has attracted growing attention from scholars at both home and abroad. A particular focus is irreversible renal scar of VUR. Numerous studies have examined its risk factors and preventive measures. After the Randomized Intervention for Children with Vesicoureteral Reflux (RIVUR) trial in 2007, the results of relevant trials and statistical studies have been published successively. New concepts have been proposed for evaluating the therapeutic effectiveness of oral prophylactic antibiotics after primary urinary tract infection (UTI) and the risk factors for renal scarring in VUR children. This review summarized the risk factors of renal scarring due to primary VUR and the latest researches of oral prophylactic antibiotic therapy.

【Key words】 Vesico-Ureteral Reflux; Renal Scar; Risk Factors; Antibiotic Prophylaxis

Fund program: Basic Scientific Research Project of Liaoning Provincial Department of Education (LJK-MZ20221180); Joint Project of Liaoning Provincial Key Research & Development Plan (2020JH 2/10300145)

DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202305011-007

原发性膀胱输尿管反流 (vesicoureteral reflux, VUR) 是由于膀胱输尿管连接处抗反流解剖结构存在异常 (包括先天性膀胱壁内段输尿管缩短、膀胱壁内段输尿管长度与直径比例异常、输尿管开口异位等), 当膀胱内压力升高时, 尿液逆流入输尿管甚至肾脏的现象。因此, 尿液中携带的细菌更容易逆

行感染肾脏, 导致肾脏损伤。“反流性肾病”描述了这一病理改变, 是全球 7%~17% 的儿童终末期肾病 (end-stage renal disease, ESRD) 的潜在原因^[1]。

基于近年相关研究, 特别是 VUR 儿童的前瞻性随机对照 (randomized intervention for children with vesicoureteral reflux, RIVUR) 试验研究以及随后的再

分析,目前国内外学者针对反流导致肾瘢痕的危险因素和预防策略有了新的认识^[2]。本文结合近年来的研究以及对于 RIVUR 试验的再分析,阐述 VUR 患儿发生肾瘢痕的危险因素以及预防性口服抗生素治疗的研究进展。

一、膀胱输尿管反流导致肾瘢痕的争议

肾瘢痕主要分为先天性瘢痕,即肾脏发育异常导致局灶性肾脏发育不良;获得性肾瘢痕,主要源于后天泌尿道感染(urinary tract infection, UTI)导致肾损伤^[3]。反流性肾病最早描述了膀胱输尿管反流与慢性肾盂肾炎之间的关联^[4]。但“反流性肾病”过分强调 VUR 在肾瘢痕形成中的必要性,因此“获得性肾瘢痕”被用来强调肾瘢痕的产生与肾脏急性炎症之间的关系,与 VUR 相关的先天性肾瘢痕或肾脏发育不良则被称为“先天性反流性肾病”。由于目前尚不明确 VUR 在肾瘢痕形成中的作用,近年来,学者们对于 VUR 在临床中是否应该作为一种疾病提出了质疑^[5-6]。

在临床中,虽然不是所有 VUR 患儿都会发展成为 UTI 甚至发生肾损伤,但目前尚难预测每个患儿的结局^[7]。2010 年 Shaikh 等^[8]通过系统评价发现 VUR 患儿发生肾盂肾炎的概率约是无 VUR 患儿的 1.5 倍,发生肾瘢痕的概率约是无 VUR 患儿的 2.6 倍。因此,膀胱输尿管反流不应因其缺乏直接导致肾瘢痕的证据而被忽视,尤其是对于抗反流解剖结构异常的 VUR,无论是手术还是等待其自行缓解,都存在引发泌尿道感染以及肾实质炎症的长期风险。因此,探究 VUR 患儿发生肾瘢痕的危险因素,对于评估肾瘢痕发生风险和判断早期干预方式都有一定的意义。

二、原发性膀胱输尿管反流患儿发生肾瘢痕的危险因素

针对膀胱输尿管反流患儿,最重要是控制泌尿道感染和肾脏急性炎症,进而阻止肾瘢痕的产生和发展。因此,认识膀胱输尿管反流患儿发生肾盂肾炎,甚至发展为肾瘢痕的危险因素是必要的。2020 年 Murugapoopathy 等^[9]总结了易导致肾脏感染的 3 个风险因素,即宿主免疫应答能力缺陷、膀胱和肠道功能障碍(bladder bowel dysfunction, BBD)及膀胱输尿管反流。

(一)影响患儿免疫应答

1. 年龄:基于 RIVUR 的研究数据发现,与年龄较大患儿相比,婴儿急性肾盂肾炎(acute pyelonephritis, APN)导致肾瘢痕的风险更低^[10]。这一发现

与以往研究结论相悖^[11]。既往人们普遍认为年龄越小,器官对损伤越敏感,特别是出生后第 1 年是肾瘢痕最易感时期,婴儿急性肾盂肾炎致获得性肾瘢痕的风险较年龄较大的患儿更高。但也有研究推翻了该结论。2009 年 Pecile 等^[12]研究证实,出现首次发热性泌尿道感染的年龄较大儿童更容易发生肾瘢痕,这可能是由于年龄较小的患儿 Toll 样受体 4(Toll-like receptor 4, TLR 4)信号传导不成熟,而 TLR 4 信号传导对黏膜防御至关重要,已有研究证实 TLR 4 高表达可导致上皮屏障受损^[13-14]。另外,年龄较小的患儿 CD4⁺T 细胞参与的炎症反应更类似于 2 型辅助性 T 细胞(Th2)和调节性 T 细胞(Treg)的抗炎反应,这是由于抗原递呈细胞产生诱导 Th0 至 Th1 极化细胞因子的能力较低,因而可能存在炎症级联反应的不完全激活,这可以保护年龄较小的患儿免受急性和永久性肾损伤^[15]。2023 年 Zulic 等^[16]研究发现,随着年龄的增长,VUR 有自发消失的趋势,一方面是由于输尿管膀胱内段延长,另一方面是由于排尿控制能力逐渐成熟。VUR 的自愈使携带细菌的尿液不容易到达肾脏,从而减少了感染的机会。而年龄相对较大的 VUR 患儿已经度过了随自身发育成熟而自愈的年龄,VUR 不容易消退,泌尿道感染甚至肾瘢痕的发生概率相对更高。因此,我们认为,年龄较大可以作为膀胱输尿管反流患儿容易发生肾瘢痕的危险因素。

2. 性激素水平:通常情况下,女孩较男孩更容易发生 UTI。但目前研究提示,UTI 反常性地在 6 月龄以下男孩中多见,推测发生 UTI 不只与解剖因素有关,更与男性患儿雄激素水平较高有关^[17]。

已有研究证实睾酮可使炎症反应持续存在,且可通过干扰炎症反应促进肾脏纤维化,导致肾瘢痕形成。2020 年 Hreha 等^[18]证实睾酮使肾脏感染尿路致病性大肠埃希菌(Uropathogenic Escherichia coli, UPEC)后表现为激活素 a 信号增加,激活素 a 信号促进巨噬细胞向 M1 或 M2 表型分化,但在脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)的刺激下,会向具有促纤维化作用的 M2 表型分化,从而导致 UTI 持续时间延长。此外,睾酮使趋化因子配体 1(酮-X-C motif ligand 1, CXCL1)和粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony-stimulating factor, GCSF)增加,也会促进巨噬细胞向 M2 表型巨噬细胞分化,IL-10 水平降低,抑制 M2a 向 M2b、M2c 表型的巨噬细胞分化,且会以 M2a 巨噬细胞的形式持续存在。正常情况下,炎症反应随着 M2a 巨噬细胞向免疫调节性 M2b 和

M2c 巨噬细胞分化而减轻减弱,促进组织愈合。M2a 巨噬细胞持续存在会延长促纤维化状态,阻碍炎症消退,促进肾瘢痕发生。男孩在生后 6 个月内,睾酮分泌较高,由于睾酮的作用导致 UTI 炎症反应不易消退,因而更容易产生肾瘢痕^[3,17]。

雌激素与雄激素作用相反,通常表现为促炎作用,但是雌激素对巨噬细胞的“刺激”作用可促进炎症消退^[19-20]。雌激素对肾脏保护的作用目前尚无定论,诸多动物实验存在矛盾性结论,有待进一步研究^[17]。

3. 反复发作发热性泌尿道感染(febrile urinary tract infection, fUTI):2019 年 Shaikh 等^[21]对 RIVUR 试验和泌尿道感染评估(Careful Urinary Tract Infection Evaluation, CUTIE)数据进行了二次分析,共纳入 345 名儿童(221 例有 VUR,124 例无 VUR),其中无 fUTI、曾有 1 次 fUTI 和 2 次 fUTI 者肾脏瘢痕的发生率分别为 0、2.8% 和 25.7%,经历反复 fUTI 者发生肾脏瘢痕的风险增加约 12 倍,但是反复 fUTI 导致肾瘢痕发生的机制尚不明确,推测是由于第 1 次 UTI 后黏膜发生重塑,使宿主易感性增加所致^[22]。

值得一提的是,在已知维生素 D 缺乏是反复发作 UTI(recurrent UTI, rUTI)的危险因素、rUTI 又是肾瘢痕发生危险因素的背景下,2021 年 Stürmeli Döven 等^[23]纳入了 103 例复发性 UTI 患儿,探究维生素 D 缺乏对肾瘢痕发生的影响,根据 99mTc 放射性核素肾静态扫描(99mTc-dimercaptosuccinic acid scan, DMSA)诊断结果将患者分为肾瘢痕组和无肾瘢痕组,比较两组维生素 D 水平及其他指标后发现,维生素 D 缺乏在复发性泌尿道感染患者中很常见,是肾瘢痕形成的独立危险因素。因此,维生素 D 治疗有助于避免复发性 UTI 患者肾瘢痕形成。

4. 发热性泌尿道感染延迟治疗:2016 年,Shaikh 等^[24]对 RIVUR 结果的再分析提示,延迟治疗发热性泌尿道感染与永久性肾瘢痕的发生相关。因此,早期诊断及治疗有症状的 UTI 是非常必要的。2019 年, Kosmeri 等^[25]也指出一旦出现急性肾盂肾炎,则肾实质损伤和随后肾瘢痕的形成与治疗是否及时关系不大。该观点与 Risdon^[26]提出的肾盂肾炎“大爆炸理论”相一致,即所有薄弱的易感组织会同步受到侵害。因此,早期诊断和早期治疗的意义更大程度上是预防急性肾盂肾炎,最大程度避免肾实质损害。

(二)膀胱和肠道功能障碍

BBD 是指储尿期和排尿期出现异常下尿路症

状的综合征,包括膀胱过度活动、急迫性尿失禁、排尿延迟、膀胱活动低下、排尿异常,常伴有便秘和大便失禁。由于膀胱和肠道在解剖结构上接近,其功能也是相互关联的。

美国泌尿学会膀胱输尿管反流指南更新委员会通过对多篇文章的荟萃分析提出,BBD 是肾皮质瘢痕形成的独立危险因素^[11]。2021 年 Muniz 等^[27]通过对 RIVUR 试验数据的研究表明,盲肠直径 > 3.1 cm 的儿童,发生 rUTI 的概率是盲肠直径较小儿童的 2.57 倍;盲肠直径增大儿童较早发生 rUTI,因此盲肠直径可能可以预测有泌尿道感染病史儿童发生 rUTI 的可能性。2020 年发表的一篇荟萃分析表明,约 50% 的原发性 VUR 患者存在 BBD,BBD 的存在增加了 rUTI 的风险,因此建议所有接受过如厕训练且患有 UTI 的儿童都应早期评估是否存在 BBD,这将有助于进一步管理这些儿童^[28]。

(三)VUR 的程度

1. 肾内反流(intrarenal reflux, IRR):肾乳头结构对于防止肾内反流有重要作用,单纯型乳头为凸型结构,顶端开口倾斜,可以防止尿液反流入集合管;复合型乳头为凹形结构,集合管以直角开口于乳头,所需反流压力远低于单纯型乳头,因而容易发生反流。

2019 年 Schneider 等^[29]证实,在约 11% 的膀胱输尿管-肾反流患儿中发现肾内反流,且主要见于 IV 级 VUR 患儿,提示肾内反流与 VUR 级别之间可能存在正相关。2022 年 Simić Majce 等^[30]研究提出,尽管高级别 VUR 患儿更有可能发生肾实质损伤,但合并 IRR 的低级别 VUR 患儿也可能发生肾实质损伤。作者将 VUR 分为合并 IRR 与不合并 IRR 两组,结果显示存在 IRR 的 VUR 发生肾实质损害的风险更高。

2. VUR 级别:随着近年来对于首次 fUTI 后确诊为 VUR 患儿的治疗趋于保守,一些学者提出单纯 VUR 不会促进肾瘢痕形成和导致肾功能不全^[7]。这种观点似乎不符合逻辑,因为反流将会导致细菌及其他致炎因子更容易到达肾小管间隙,也更容易导致肾瘢痕形成。2021 年 Arapović 等^[31]纳入 129 名 rUTI 患儿和首次超声检查异常的 fUTI 患儿,使用直接放射性核素膀胱造影(direct radionuclide cystography, DRNC)、排尿性膀胱尿道造影(voiding cystoureterography, VCUG)和 DMSA,检查了来自 129 名儿童的 253 个肾脏,将反流级别分为 Io(即 VCUG 检测 VUR 阴性,DRNC 检测呈阳性)以及 VCUG 5

级(Ⅰ,Ⅱ,Ⅲ,Ⅳ和Ⅴ级);将 253 个肾脏分为四组:①非扩张性 VUR(Ⅰ-Ⅱ级);②轻度扩张 VUR(Ⅲ级);③扩张性 VUR(Ⅳ~Ⅴ级);④对照组(无 VUR)。比较所有级别 VUR 和不合并 VUR 患儿发生肾脏瘢痕的情况,结果表明肾脏 DMSA 扫描异常数量随着 VUR 等级的增高而显著增加。另外,扩张性 VUR(2,3 组)与非扩张性或无 VUR 组(1,4 组)在肾实质瘢痕的分布和大小方面具有明显差异,但 2,3 组或 1,4 组组内比较,上述指标无明显差异。因此,作者认为对于合并 rUTI 以及首次超声检查异常的 fUTI 患儿,扩张性 VUR 和非扩张性 VUR(或无 VUR)在临床病程和预后方面有所不同,扩张性 VUR 发生肾瘢痕风险高,需要给予特别的关注。

反复发作的 fUTI 患儿更容易发生肾瘢痕,但也有研究表明无菌性反流患者也可能出现肾瘢痕。Everaert 等^[32]指出,无菌性 VUR 对肾功能损伤的影响取决于发生反流时逼尿肌压力和 VUR 等级。2023 年 Goren 等^[33]研究表明,在排尿压力超过 26 cm/H₂O 下发生 VUR 的儿童更容易出现肾瘢痕,且 VUR 分级与发生 VUR 时逼尿肌压力之间无显著相关性。因此,逼尿肌压力可以作为无菌性 VUR 导致肾损害的独立危险因素,临床上发生 VUR 时逼尿肌压力高的儿童应定期监测有无肾瘢痕形成。

三、口服抗生素预防肾瘢痕的研究进展

VUR 治疗的目的是尽量减少肾盂肾炎的发生和预防肾功能衰竭,即预防肾瘢痕发生^[11]。目前对于 VUR 相关肾瘢痕的预防尚缺少前瞻性实验研究证据和临床指南。

(一)预防性抗生素治疗的变革

2007 年英国国家健康与临床卓越研究所(National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE)和 2011 年美国儿科学会(American Academy of Pediatrics, AAP)发布指南,不建议将长期预防性口服抗生素作为预防 VUR 患儿肾瘢痕的常规手段,并提出在高级别 VUR 患儿中预防性应用抗生素没有明显优势^[34-36]。2010 年瑞典的一项研究表明,2~4 岁的Ⅲ~Ⅳ级 VUR 女性患儿可以从预防性治疗中获益,但该研究中男孩复发性泌尿道感染的患者数量较女孩少,因此性别是一个不可忽略的混杂因素^[37]。

近些年对于 VUR 和 UTI 的诊疗理念更倾向于保守,对于复发性 fUTI 或 fUTI 风险高的儿童,可选择性给予持续口服抗生素预防,但应在充分评估泌尿道感染和肾瘢痕发生风险的前提下,尽量减少口

服抗生素使用。

(二)长期口服抗生素的争议

在 RIVUR 试验中,24% 的服用安慰剂儿童和 13% 的接受口服磺胺甲恶唑与甲氧苄啶(sulfamethoxazole trimethoprim, TMP/SMZ)预防的儿童发生了复发性泌尿道感染,认为预防性口服抗生素对降低因 fUTI 入组的儿童复发泌尿道感染更有益处^[38]。该研究结果也证实预防性应用抗生素能够显著降低 VUR 儿童 UTI 的复发风险,但预防性应用抗生素与减少肾瘢痕形成之间的相关系数并不具有统计学意义^[39]。对 RIVUR 数据的分析表明,安慰剂组与预防性应用抗生素组之间 rUTI 的发生率差异具有统计学意义($P < 0.05$),而 rUTI 是发生肾瘢痕的危险因素。由此可以推测两组肾瘢痕发生率差异可能存在统计学意义,但 RIVUR 研究数据并不支持该推论。2014 年 Hari 等^[39]在给编辑的信中表明,RIVUR 试验中 DMSA 检测到患儿总体肾损伤发生率较低,只有比 RIVUR 样本量大 10~100 倍的大型试验才能估计对肾损伤的影响,这大约需要 8 000 名儿童才能获得足够的检验效能。2015 年 Mathews 等^[40]指出,RIVUR 的主要结局是 UTI 复发,由于 RIVUR 试验期间密切监测患者 UTI 复发,并对存在 rUTI 的患儿立即进行干预,因而减少了肾瘢痕形成,这种干预在 rUTI 患儿更多的安慰剂组中更常见,最终导致与抗生素预防组之间肾瘢痕发生率差异无统计学意义。此外,RIVUR 研究中纳入的儿童大多数 VUR 分级较低,两年的随访研究持续时间可能太短,无法确定肾脏瘢痕形成的长期风险。2019 年 Wang 等^[41]指出纳入的患儿在基线时就存在肾瘢痕,削弱了抗生素预防的作用,之后的肾瘢痕进展是源于先前已经形成的局灶性炎症。另外,在抗生素预防组观察到了更多的无菌性肾瘢痕,导致两组间肾瘢痕发生记录无明显差异,鉴于 RIVUR 试验中并没有得到长期预防性口服抗生素可以减少反流患儿肾瘢痕的明确结论,因此,不加选择地应用长期口服预防性抗生素或许没有想象中获益明显。

(三)选择性应用抗生素

2014 年一项对 RIVUR 试验患儿长期口服预防性抗生素的效果调查指出,在基线时有 BBD 和 fUTI 的儿童明显受益于预防性抗生素的应用,UTI 复发率分别降低 80% 和 60%^[42]。随后,2019 年 Shaikh 等^[43]通过成本效益模型评估预防性应用抗生素的益处与风险是否随 VUR 等级而变化,得出结论是

I、II 和 III 级 VUR 儿童长期应用预防性抗生药的治疗费用远高于预期,长期抗生药治疗更适合用于 IV 级 VUR 患儿。2021 年 Bertsimas 等^[44]依据 RIVUR 数据开发了有助于识别出更有可能从长期预防性应用抗生药获益的 VUR 患者模型,以实现有选择性的长期预防性抗生药应用策略。

2018 年 Wang 等^[45]对 RIVUR 的数据进行了再分析,将反流患儿根据相应特征分为低风险组和高风险组(低风险组为不伴有 BBD 和便秘的 I ~ III 级 VUR 女孩和已行包皮环切的男孩;高风险组为伴有或不伴有 BBD 或便秘的 I ~ III 级 VUR 且未行包皮环切的男孩,伴有 BBD 或便秘的 I ~ III 级 VUR 女孩,伴有或不伴有 BBD 或便秘的 IV 级 VUR 男孩和女孩)。低危组中,抗生药预防组与安慰剂组 UTI 复发比例差异无统计学意义;服用安慰剂的高危组患儿 UTI 风险增加了 3.7 倍,因此作者建议将预防性抗生药选择性应用于上述高风险患者。2022 年 Damm 等^[38]也指出,肾瘢痕发生高危儿童,即患有 BBD、存在多次 UTI 病史和高级别 VUR 的患儿,需要在怀疑存在发热性泌尿道感染时及时评估,且早期预防性应用抗生药治疗。

(四) VUR 患儿预防性应用抗生药的原则

宏观上看,在预防性应用抗生药时需要考虑抗生药的耐药性、UTI 导致肾瘢痕的风险性、应用耻骨上膀胱穿刺导尿收集尿液标本的侵袭性、患儿如厕训练情况、预期每日用药的依从性、父母意愿和药物费用等。其中年龄较小是尤其需要考虑的一个因素。基于小婴儿 UTI 临床表现的非特异性、获得尿液标本的有创性、延误诊断后病情发展或加重的风险性考虑,可能更需要应用抗生药预防^[46]。

2019 年中华医学会专家共识为 VUR 患儿抗生药预防提供了更为规范的建议,对于 1 岁以内确诊 VUR 合并 fUTI 病史或高级别 VUR(III ~ V 级)患儿,应该给予持续抗生药预防(continuous antibiotic prophylaxis, CAP);低级别 VUR(I ~ II 级)患儿推荐进行观察或 CAP 治疗^[47]。对于 1 岁以上儿童,如合并 BBD,推荐使用 CAP 治疗;不合并 BBD 者,可选择性进行 CAP 治疗,对于不合并 rUTI 和肾皮质瘢痕的 VUR 患儿可以进行观察,发生 UTI 时再予以抗感染治疗。CAP 治疗应该在如厕训练完成后,不合并 BBD 的情况下考虑停药,停药后也应定期监测泌尿道感染是否复发。

2022 年 Su 等^[48]分析了 256 例 I ~ V 级 VUR 患儿,设置暴露变量为性别、年龄(初次诊断 UTI ≤

12 个月判定为年龄较小)、VUR 级别、单双侧 VUR、初次诊断时是否存在肾瘢痕、初次诊断时是否存在肾功能损害、是否存在超声影像异常、不同抗生药的使用以及是否存在 BBD。接受 CAP 治疗的 256 例 I ~ V 级 VUR 患儿中,81 例发生突破性泌尿道感染(breakthrough-UTI, BT-UTI),发生率为 31.64%。单因素分析显示,对于接受 CAP 的 VUR 患儿,UTI 初始诊断年龄较小、双侧 VUR 和存在 BBD 是 BT-UTI 发生的独立危险因素,在临床诊断和治疗中应引起重视。上述专家共识也指出,进行观察的 VUR 患儿出现 fUTI,建议改用 CAP 治疗,如果在 CAP 治疗期间出现 BT-UTI,可选择手术治疗或改用其他抗生药继续 CAP 治疗^[47]。

四、总结与展望

迄今为止,规模最大的 RIVUR 试验和后续相关实验研究不仅为原发性 VUR 患儿发生肾瘢痕的危险因素探究,以及口服抗生药预防的利弊和选择提供了证据,而且也提出了新的挑战。未来需要研究探明 rUTI 更容易导致肾瘢痕的机制,分析 RIVUR 试验中非 UTI 患儿存在肾瘢痕的原因,优化反流患儿预防性应用抗生药的指征。未来还需要更大样本的多中心前瞻性临床研究来提高检验效能,并且将肾瘢痕的产生作为最终结局,深入研究抗生药预防与膀胱输尿管反流患儿发生肾瘢痕之间的关系,期望更新的指南与专家共识出现,进而对膀胱输尿管反流患儿予以更加精准的分层治疗。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Kara E, Sakaci T, Ahbap E, et al. Posttransplant urinary tract infection rates and graft outcome in kidney transplantation for end-stage renal disease due to reflux nephropathy versus chronic glomerulonephritis[J]. Transplant Proc, 2016, 48(6): 2065-2071. DOI: 10.1016/j.transproceed.2016.05.009.
- [2] Carpenter MA, Hoberman A, Mattoo TK, et al. The RIVUR trial: profile and baseline clinical associations of children with vesicoureteral reflux[J]. Pediatrics, 2013, 132(1): e34-e45. DOI: 10.1542/peds.2012-2301.
- [3] Mattoo TK. Vesicoureteral reflux and reflux nephropathy[J]. Adv Chronic Kidney Dis, 2011, 18(5): 348-354. DOI: 10.1053/j.ackd.2011.07.006.
- [4] Hodson CJ, Maling TM, McManamon PJ, et al. The pathogenesis of reflux nephropathy(chronic atrophic pyelonephritis)[J]. Br J Radiol, 1975, 48(Suppl 13): 1-26.
- [5] Hewitt I, Montini G. Vesicoureteral reflux is it important to find? [J]. Pediatr Nephrol, 2021, 36(4): 1011-1017. DOI: 10.1007/s00467-020-04573-9.
- [6] García Nieto VM, Monge Zamorano M, Antón Hernández L, et al. Reflux nephropathy and scarring nephropathy: so close and yet so

- different[J]. *An Pediatr (Engl Ed)*, 2022, 97(1):40-47. DOI: 10.1016/j.anpede.2021.08.008.
- [7] Johnston DL, Qureshi AH, Irvine RW, et al. Contemporary management of vesicoureteral reflux[J]. *Curr Treat Options Pediatr*, 2016, 2(2):82-93. DOI:10.1007/s40746-016-0045-9.
- [8] Shaikh N, Ewing AL, Bhatnagar S, et al. Risk of renal scarring in children with a first urinary tract infection: a systematic review[J]. *Pediatrics*, 2010, 126(6):1084-1091. DOI: 10.1542/peds.2010-0685.
- [9] Murugapoopathy V, McCusker C, Gupta IR. The pathogenesis and management of renal scarring in children with vesicoureteric reflux and pyelonephritis[J]. *Pediatr Nephrol*, 2020, 35(3):349-357. DOI:10.1007/s00467-018-4187-9.
- [10] Mattoo TK, Chesney RW, Greenfield SP, et al. Renal scarring in the randomized intervention for children with vesicoureteral reflux (RIVUR) trial[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2016, 11(1):54-61. DOI:10.2215/CJN.05210515.
- [11] Peters CA, Skoog SJ, Arant BS Jr, et al. Summary of the AUA guideline on management of primary vesicoureteral reflux in children[J]. *J Urol*, 2010, 184(3):1134-1144. DOI:10.1016/j.juro.2010.05.065.
- [12] Pecile P, Miorin E, Romanello C, et al. Age-related renal parenchymal lesions in children with first febrile urinary tract infections[J]. *Pediatrics*, 2009, 124(1):23-29. DOI:10.1542/peds.2008-1192.
- [13] Mihi B, Good M. Impact of Toll-like receptor 4 signaling in necrotizing enterocolitis: the state of the science[J]. *Clin Perinatol*, 2019, 46(1):145-157. DOI:10.1016/j.clp.2018.09.007.
- [14] Ragnarsdóttir B, Samuelsson M, Gustafsson MCU, et al. Reduced toll-like receptor 4 expression in children with asymptomatic bacteriuria[J]. *J Infect Dis*, 2007, 196(3):475-484. DOI: 10.1086/518893.
- [15] Kollmann TR, Kampmann B, Mazmanian SK, et al. Protecting the newborn and young infant from infectious diseases: lessons from immune ontogeny[J]. *Immunity*, 2017, 46(3):350-363. DOI: 10.1016/j.immuni.2017.03.009.
- [16] Zulic E, Hadzic D, Cosickic A, et al. Frequency of urinary tract infection when diagnosing vesico urethral reflux in children in Tuzla Canton[J]. *Mater Sociomed*, 2023, 35(1):4-7. DOI:10.5455/msm.2023.35.4-7.
- [17] Albracht CD, Hreha TN, Hunstad DA. Sex effects in pyelonephritis[J]. *Pediatr Nephrol*, 2021, 36(3):507-515. DOI:10.1007/s00467-020-04492-9.
- [18] Hreha TN, Collins CA, Daugherty AL, et al. Androgen-Influenced polarization of activin A-producing macrophages accompanies post-pyelonephritic renal scarring[J]. *Front Immunol*, 2020, 11:1641. DOI:10.3389/fimmu.2020.01641.
- [19] Pepe G, Locati M, Della Torre S, et al. The estrogen-macrophage interplay in the homeostasis of the female reproductive tract[J]. *Hum Reprod Update*, 2018, 24(6):652-672. DOI:10.1093/humupd/dmy026.
- [20] Straub RH. The complex role of estrogens in inflammation[J]. *Endocr Rev*, 2007, 28(5):521-574. DOI: 10.1210/er.2007-0001.
- [21] Shaikh N, Haralam MA, Kurs-Lasky M, et al. Association of renal scarring with number of febrile urinary tract infections in children[J]. *JAMA Pediatr*, 2019, 173(10):949-952. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2019.2504.
- [22] O'Brien VP, Hannan TJ, Yu L, et al. A mucosal imprint left by prior *Escherichia coli* bladder infection sensitizes to recurrent disease[J]. *Nat Microbiol*, 2016, 2:16196. DOI:10.1038/nmicrobiol.2016.196.
- [23] Sürmeli Döven S, Erdoğan S. Vitamin D deficiency as a risk factor for renal scarring in recurrent urinary tract infections[J]. *Pediatr Int*, 2021, 63(3):295-299. DOI:10.1111/ped.14397.
- [24] Shaikh N, Mattoo TK, Keren R, et al. Early antibiotic treatment for pediatric febrile urinary tract infection and renal scarring[J]. *JAMA Pediatr*, 2016, 170(9):848-854. DOI:10.1001/jamapediatrics.2016.1181.
- [25] Kosmeri C, Kalaitzidis R, Siomou E. An update on renal scarring after urinary tract infection in children: what are the risk factors? [J]. *J Pediatr Urol*, 2019, 15(6):598-603. DOI:10.1016/j.jpuro.2019.09.010.
- [26] Risdon RA. Reflux nephropathy[J]. *Diagn Histopathol*, 1981, 4(1):61-70.
- [27] Muniz G, Kar E, Gumus S, et al. Constipation on abdominal radiograph as potential risk factor for recurrent urinary tract infection development[J]. *Pediatr Nephrol*, 2021, 36(9):2769-2775. DOI:10.1007/s00467-021-04973-5.
- [28] Meena J, Mathew G, Hari P, et al. Prevalence of bladder and bowel dysfunction in toilet-trained children with urinary tract infection and/or primary vesicoureteral reflux: a systematic review and meta-analysis[J]. *Front Pediatr*, 2020, 8:84. DOI:10.3389/fped.2020.00084.
- [29] Schneider KO, Lindemeyer K, Kammer B. Intrarenal reflux, an overlooked entity-retrospective analysis of 1,166 voiding cysturothographies in children[J]. *Pediatr Radiol*, 2019, 49(5):617-625. DOI:10.1007/s00247-018-04330-z.
- [30] Simić Majce A, Arapović A, Čapkun V, et al. The spectrum of parenchymal changes in kidneys affected by intrarenal reflux, diagnosed by contrast-enhanced voiding urosonography and DMSA scan[J]. *Front Pediatr*, 2022, 10:886112. DOI:10.3389/fped.2022.886112.
- [31] Arapović A, Punda A, Brdar D, et al. Types of parenchymal changes diagnosed on DMSA scans of kidneys affected by different grades of vesicoureteral reflux[J]. *Med Sci Monit*, 2021, 27:e929617. DOI:10.12659/MSM.929617.
- [32] Everaert K, Van Laecke E, Dekuyper P, et al. Impact of urinary tract infection and detrusor pressure on renal tubular function in patients with vesicoureteral reflux[J]. *Eur Urol*, 2001, 39(3):337-342. DOI:10.1159/000052464.
- [33] Goren MR, Ceyhan E, Ozer C, et al. The impact of reflux pressure on renal scarring in children with sterile vesicoureteral reflux[J]. *J Pediatr Urol*, 2023, 19(1):130.e1-130.e5. DOI:10.1016/j.jpuro.2022.09.016.
- [34] Watson AR. Management of urinary tract infection in children[J]. *BMJ*, 2007, 335(7616):356-357. DOI:10.1136/bmj.39309.423542.80.
- [35] Tullus K. What do the latest guidelines tell us about UTIs in children under 2 years of age[J]. *Pediatr Nephrol*, 2012, 27(4):509-511. DOI:10.1007/s00467-011-2077-5.
- [36] Subcommittee on Urinary Tract Infection, Steering Committee on Quality Improvement and Management, Roberts KB. Urinary tract infection: clinical practice guideline for the diagnosis and management of the initial UTI in febrile infants and children 2 to 24 months[J]. *Pediatrics*, 2011, 128(3):595-610. DOI:10.1542/peds.2011-1330.
- [37] Brandström P, Nevés T, Sixt R, et al. The Swedish reflux trial in children: IV. Renal damage[J]. *J Urol*, 2010, 184(1):292-297. DOI:10.1016/j.juro.2010.01.060.

- [38] Damm T, Mathews R. The RiVUR study outcomes and implications on the management of vesicoureteral reflux[J]. Arch Nephrol Ren Stud, 2022, 2(1): 1-5.
- [39] Hari P, Bagga A. Antimicrobial prophylaxis for children with vesicoureteral reflux[J]. N Engl J Med, 2014, 370(11): 1071-1072. DOI: 10.1056/NEJMc1408559.
- [40] Mathews R, Mattoo TK. The role of antimicrobial prophylaxis in the management of children with vesicoureteral reflux-the RIVUR study outcomes[J]. Adv Chronic Kidney Dis, 2015, 22(4): 325-330. DOI: 10.1053/j.ackd.2015.04.002.
- [41] Wang HH, Kurtz M, Logvinenko T, et al. Why does prevention of recurrent urinary tract infection not result in less renal scarring? A deeper dive into the RIVUR trial[J]. J Urol, 2019, 202(2): 400-405. DOI: 10.1097/JU.000000000000292.
- [42] Hoberman A, Greenfield SP, Mattoo TK, et al. Antimicrobial prophylaxis for children with vesicoureteral reflux[J]. N Engl J Med, 2014, 370(25): 2367-2376. DOI: 10.1056/NEJMoa1401811.
- [43] Shaikh N, Rajakumar V, Peterson CG, et al. Cost-utility of antimicrobial prophylaxis for treatment of children with vesicoureteral reflux[J]. Front Pediatr, 2019, 7: 530. DOI: 10.3389/fped.2019.00530.
- [44] Bertsimas D, Li M, Estrada C, et al. Selecting children with vesicoureteral reflux who are most likely to benefit from antibiotic prophylaxis; application of machine learning to RIVUR[J]. J Urol, 2021, 205(4): 1170-1179. DOI: 10.1097/JU.0000000000001445.
- [45] Wang ZT, Wehbi E, Alam Y, et al. A reanalysis of the RIVUR trial using a risk classification system[J]. J Urol, 2018, 199(6): 1608-1614. DOI: 10.1016/j.juro.2017.11.080.
- [46] Mattoo TK, Shaikh N, Nelson CP. Contemporary management of urinary tract infection in children[J]. Pediatrics, 2021, 147(2): e2020012138. DOI: 10.1542/peds.2020-012138.
- [47] 中华医学会儿外科学分会泌尿外科学组. 儿童原发性膀胱输尿管反流的专家共识[J]. 临床小儿外科杂志, 2019, 18(10): 811-816. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6353.2019.10.002.
- Group of Urology, Branch of Pediatric Surgery, Chinese Medical Association; Expert Consensus on Managing Primary Vesicoureteral Reflux in Children[J]. J Clin Ped Sur, 2019, 18(10): 811-816. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6353.2019.10.002.
- [48] Su DQ, Shen Q, Zhai YH, et al. Risk factors for breakthrough urinary tract infection in children with vesicoureteral reflux receiving continuous antibiotic prophylaxis[J]. Transl Pediatr, 2022, 11(1): 1-9. DOI: 10.21037/tp-21-398.
- (收稿日期: 2023-05-08)

本文引用格式: 时胜坤, 杨屹. 原发性膀胱输尿管反流患儿肾瘢痕发生风险因素及预防的研究进展[J]. 临床小儿外科杂志, 2023, 22(10): 937-943. DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202305011-007.

Citing this article as: Shi SK, Yang Y. Research advances on risk factors and preventions of renal scar associated with primary vesicoureteral reflux[J]. J Clin Ped Sur, 2023, 22(10): 937-943. DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202305011-007.

· 编读往来 ·

投稿前形式审查

本刊为月刊, 每月下旬出版, 欢迎广大作者踊跃投稿, 投稿前请做好以下形式审查, 并请附单位推荐信、授权书、伦理审查材料、基金项目材料。本刊唯一投稿网址: www.jcps2002.com。编辑部地址: 湖南省长沙市梓园路 86 号(湖南省儿童医院内), 临床小儿外科杂志编辑部, 稿件查询电话: 0731-85356896, Email: china_jcps@sina.com。

1. 文稿是否为可编辑的 doc 或者 docx 文件格式, 不接收 PDF 文件。

2. 是否有中英文文题、中英文摘要(中英文含义一致)及 3~8 个中英文对应的关键词。是否有所有作者中英文全名及作者单位英文名称, 具体要求详见稿约。

3. 图表: 是否在正文相应段落之后, 是否按文中出现次序连续编码, 图表标题是否翻译成英文。表格是否三线表(表题列于表格上方, 表中说明标注于表的下方)。每幅图的下方是否列出图题和说明, 是否另附清晰度良好的原始图片(TIF 格式, 分辨率 400 pdi, 1 个图 1 个文件存储, 以图题为文件名, 不接收截图或扫描图)。图片是否经过精挑细选, 具科学性与说服力。

4. 参考文献是否标引格式规范、要素齐全, 中文文献是否中英文双语著录, 是否适当引用本刊相关文献, 参考文献标引格式详见稿约。